

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019051

International filing date: 21 December 2004 (21.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-424791
Filing date: 22 December 2003 (22.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

24.12.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 2 日
Date of Application:

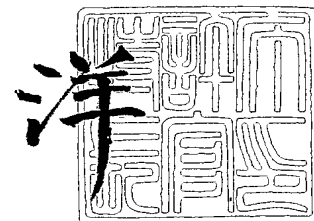
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 2 4 7 9 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 2 4 7 9 1]

出 願 人 湧 永 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2 0 0 5 年 2 月 1 0 日

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 PA-JP-464
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内
 【氏名】 守口 徹
【発明者】
 【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内
 【氏名】 佐々木 徹行
【特許出願人】
 【識別番号】 000250100
 【氏名又は名称】 湧永製薬株式会社
 【代表者】 草井 由博
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 004385
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を含む油脂からなる組成物。

【請求項 2】

α －リノレン酸を含む油脂がアマニ油、シソ油、エゴマ油、キリ油の 1 種または 2 種以上からなる請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

医薬品である請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

健康食品である請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 5】

脳機能の改善、学習能力の増強、記憶力の強化、痴呆の予防、痴呆の治療、集中力の強化、または精神の安定化を目的とする請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規油状組成物

【技術分野】

【0001】

本発明はドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を含む油脂からなる組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ドコサヘキサエン酸(DHA)は、 $C_{22}H_{32}O_2$ 、分子量328.4gで、4, 7, 10, 13, 16, 19位にシス二重結合をもつ直鎖脂肪酸であり、ニシン、イワシ、マグロ、カツオ、サバ等の魚油や、オキアミに含まれる油脂中に多く含まれている。また、哺乳動物の脳、神経、網膜等の中枢神経の細胞膜中にも多く含まれていることが知られている。ドコサヘキサエン酸及びその誘導体には、脳機能改善、学習能力向上、痴呆に対する治療または予防に関係することが知られている(例えば、特許文献1参照)。

【0003】

α －リノレン酸は、 $C_{18}H_{30}O_2$ 、分子量278.4gで、9, 12, 15位にシス二重結合をもつ直鎖脂肪酸であり、アマニ油、シソ油、エゴマ油、キリ油に多く含まれている。 α －リノレン酸には、アレルギー予防、高血圧予防、乳ガンの予防、学習能力向上、視覚の向上に対して効果があることが知られている(例えば、特許文献2参照)。

【0004】

ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体は、グリセロリン脂質であるホスファチジルセリンのアシル基をドコサヘキサエン酸としたものである。ドコサヘキサエン酸及びホスファチジルセリンは、それぞれ脳機能の改善が期待されるため、相乗効果を期待すべくその製造方法が検討されてきた(例えば、特許文献3、4参照)。

【0005】

またドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、 α －リノレン酸等のn－3系脂肪酸の少なくとも1種以上を有効成分とし、これとホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンシトールまたはそのリゾ体から選ばれた少なくとも1種以上のリン脂質からなる脳機能改善組成物(例えば、特許文献5参照)については既に知られているが、ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を含む油脂からなる組成物については、これまで知られていない。通常ドコサヘキサエン酸は、n－6系脂肪酸であるリノール酸を多く含むサフラワー油、大豆油、コーン油、綿実油、ごま油などと共に利用されているが、最近リノール酸の大量摂取が、心臓病、癌、アレルギー過敏症などの主要な危険因子となっていることが判明し、より有用な油状組成物が必要とされてきた。

【特許文献1】特開平02-49723号公報

【特許文献2】特開平06-70717号公報

【特許文献3】特開平9-121879号公報

【特許文献4】特開2001-186898号公報

【特許文献5】特開平7-17855号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、より脳機能改善作用の高い油状組成物を提供することをその目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、脳機能改善作用を高めるため、様々な方法を検討した結果、ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を含む油脂からなる組成物が効果的に脳機能改善作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明はドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を含む油脂からなる組成物を提供するものである。

【0009】

また、本発明は上記組成物を含む医薬組成物又は食品を提供するものである。

【0010】

更に、本発明は脳機能の改善、学習能力の増強、記憶力の強化、痴呆の予防、痴呆の治療、集中力の強化、または精神の安定化を目的とする組成物を提供するものである。

【発明の効果】

【0011】

本発明の組成物は、ドコサヘキサエン酸を効率的に生体内に取り込むことができ、脳機能の改善、学習能力の増強、記憶力の強化、痴呆の予防、痴呆の治療、集中力の強化、精神の安定化等の作用や効果をより高めることが期待できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明におけるドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体とは、ホスファチジルセリンに結合している2つの脂肪酸部分のうち、どちらか一方または両方がドコサヘキサエン酸であり、化学的に合成されたもの、天然物から抽出されたもの、天然物から抽出され化学処理または酵素処理等により得られたもののいずれであってもよい。

【0013】

また本発明における α －リノレン酸は、化学的に合成されたもの、シソ、アマニ、エゴマ、キリなどの α －リノレン酸を多く含む天然物の1種または2種以上から抽出されたもの、または前記天然物の粗抽出物であってもよいが、好ましくはアマニから抽出されたものである。

【0014】

また、本発明は薬学上許容される担体を加えて、医薬組成物とすることができる。

【0015】

本発明による医薬組成物の投与形態は特に限定されないが、経口投与が好ましい。

【0016】

本発明による組成物は薬学上許容される担体を用いて適当な固形製剤や液体製剤等に処方できる。

【0017】

経口投与のための固形剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、トローチ剤、散剤および顆粒剤等が挙げられる。固形製剤は、一般に本明細書に記載の組成物を少なくとも一種の添加剤（例えば、結晶性セルロース、乳糖、またはデンプン）、酸化防止剤（例えば、ビタミンE）と混和することにより調製できる。この製剤は、添加剤や酸化防止剤に加えてステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を用いて調製してもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤および丸剤には腸溶性皮膜を施すこともできる。好ましい固形剤としては、カプセル剤であり、充填内容物として、本発明の組成物以外に、医薬品または食品に通常使用される添加剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、分散剤、着色剤、香味剤、また、大豆油、コーン油、オリーブ油等の植物油、リノール酸、オレイン酸等の長鎖不飽和脂肪酸、中鎖脂肪酸グリセリド類、ポリエチレングリコール類、グリセリン脂肪酸エステル類などの界面活性剤等を用いて調製することができる。

【0018】

経口投与のための液体製剤としては、液体製剤の調製に通常用いられる不活性希釈剤、例えば水を含む薬学上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体製剤は、本発明による組成物に添加剤を加え、更に補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、調味剤、または香味剤を配合することにより調製できる。

【0019】

本発明による組成物の投与量は、投与方法、使用目的により異なるが、通常一日の投与量としてドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体が0.1～5.0g、好ましくは0.3～2.0g、 α -リノレン酸含量として0.05～5.0g、好ましくは0.1～2.0gである。

【0020】

本発明による組成物はそれ単独で、または他の成分と組み合わせて健康食品とすることができる。これらの健康食品は、脳機能の改善、学習能力の増強、記憶力の強化、痴呆の予防、痴呆の治療、集中力の強化、精神の安定化等の目的で使用する事ができる。

【0021】

健康食品として用いる場合の形態としては、固形食品、クリーム状またはジャム状の半流動食品、ゲル状食品、飲料、茶葉等あらゆる食品形態とすることが可能であり、例えば、粉末、カプセル、顆粒、タブレット、ドリンク剤等の形態が挙げられる。このような食品は慣用方法に従って加工することができる。

【0022】

以下、実施例により本発明を説明するがこれらは本発明を限定するものではない。

【実施例1】

【0023】

ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体（PS-DHAと略す）、ドコサヘキサエン酸（トリグリセリド体；DHAと略す）及びホスファチジルセリン（植物由来；PSと略す）と、サフラワー油もしくはアマニ油をそれぞれ25 μ Lを加え、希釈溶媒として中鎖脂肪酸オイルを加えて全量を100 μ Lとし、表1のように被験薬物を調製した。

【0024】

【表1】

被験薬物	
Control	サフラワー油またはアマニ油
PS-DHA	PS 9mg/DHA 6mg
PS	9mg
DHA	6mg
PS+DHA	PS 9mg+DHA 6mg

【実施例2】

【0025】

離乳直後のICR系雌性マウス（3週齢）をn-3系脂肪酸含有飼料（約3% α -リノレン酸／総脂質）またはn-3系脂肪酸欠乏飼料（約0.04% α -リノレン酸／総脂質）で飼育し、それぞれ正常マウス及びn-3系脂肪酸欠乏マウスを得る。8週齢時に9週齢のICR系雄性マウスと交配させ、第2世代を得る。得られた第2世代は、誕生2日以内に1母獣あたり10匹に間引き、以降も同様の飼料で飼育する。第2世代の7週齢時より、表1にて調製した被験薬物を毎日1回経口投与し、投与開始より、2.5週間後から、4週目までの11日間、ステップスルー型学習試験を実施し、結果を表2及び表3に示した。

表2より、n-3系脂肪酸欠乏マウスに対して、ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及びアマニ油を加えた群が、単にドコサヘキサエン酸とホスファチジルセリンを加えた群と比較して、10日間の失敗回数が少ないことが判明した。また、通常のn-3系脂肪酸量を摂取させた正常マウスでは、1日での学習獲得数、すべてのマウスが学習獲得までの日数、及び10日間の失敗回数のすべての項目において、ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及びアマニ油を摂取させた群が、他の群と比較して、最もよい結果を示した。

（ステップスルー型学習試験）

電気ショックを負荷できる暗室と明室からなる装置（小原医科産業、Model PA-M1）を用いた。マウスを明室に入れるとその習性から暗室へ移動するが、暗室では床のグリッドに約36Vの電気ショックが与えられるようになっているので、これを回避するために直ちに明室へ戻ってくる。一度電気刺激を受けたマウスは、そのセッションでは再び電気刺激を受けないようにホームケージに戻す。翌日より、測定時間を最大5分として10日間同様の操作を繰り返し、第1日目の課題獲得個体数（獲得率）、獲得までの日数、または10日間の失敗回数を指標として各群を評価した。

【0026】

【表2】

n-3系脂肪酸欠乏マウスに対する10日間の失敗回数（回）

実験群	リノール酸(サフラワー油) 添加群	α -リノレン酸(アマニ油) 添加群
PS+DHA	1.57 \pm 0.30	1.57 \pm 0.37
PS-DHA	1.00 \pm 0.26	0.86 \pm 0.14

【0027】

【表3】

正常マウスに投与した学習成績（ α -リノレン酸（アマニ油）添加群）

実験群	1日目の獲得個体 (匹)	獲得までの日数 (日)	10日間の失敗回数 (回)
Control	4 / 7 (57.1%)	1.43 \pm 0.20	1.14 \pm 0.34
DHA	3 / 7 (42.9%)	1.71 \pm 0.29	1.00 \pm 0.22
PS	4 / 7 (57.1%)	1.43 \pm 0.20	1.14 \pm 0.26
PS + DHA	3 / 7 (42.9%)	1.57 \pm 0.20	1.86 \pm 0.40
PS-DHA	6 / 8 (75.0%)	1.25 \pm 0.16	0.75 \pm 0.16

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明の組成物は、カプセル剤、錠剤、顆粒、粉末、液剤などへの加工が可能であり、医薬品及び健康食品への利用に供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】 より脳機能改善作用が向上した油状組成物を提供する。

【解決手段】 ドコサヘキサエン酸－ホスファチジルセリン誘導体及び、 α －リノレン酸または α －リノレン酸を多く含有する油脂（例えば、アマニ油、シソ油、エゴマ油、キリ油など）を含む組成物を提供する。この組成物は、医薬品や食品に使用でき、経口摂取することで、脳機能の改善、学習能力の増強、記憶力の強化、痴呆の予防、痴呆の治療、集中力の強化、精神の安定化等を目的として使用できる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 2 4 7 9 1
受付番号	5 0 3 0 2 1 0 7 0 2 3
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0 0 9 3
作成日	平成 1 5 年 1 2 月 2 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年12月22日
-------	-------------

特願 2 0 0 3 - 4 2 4 7 9 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 2 5 0 1 0 0]

1. 変更年月日 1 9 9 4 年 1 0 月 1 1 日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市淀川区宮原 4 丁目 5 番 3 6 号

氏 名 湧永製薬株式会社